

Wybrane polimorfizmy genów układu renina-angiotensyna w patogenezie nadciśnienia w przebiegu ciąży

Selected polymorphisms of Renin-Angiotensin System in the pathology of hypertensive disorders of pregnancy

Katarzyna Kuśmierska-Urban, Krzysztof Rytlewski, Alfred Reroń

Klinika Położnictwa i Perinatologii, Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

Streszczenie

Zarówno nadciśnienie indukowane ciążą, jak i zagrażająca rzucawka, definiowana jako wystąpienie nadciśnienia tętniczego i białkomoczu po ukończeniu 20. tygodnia ciąży u kobiety uprzednio nie wykazującej tych objawów, to poważne wyzwania we współczesnej perinatologii. Stanowią nadal duże zagrożenie dla matki i płodu oraz są jedną z głównych przyczyn śmiertelności okołoporodowej matek w krajach rozwiniętych.

Pomimo wieloletnich badań, etiopatogeneza nadciśnienia ciążowego i stanu przedrzucawkowego nadal pozostaje niewyjaśniona. Przyjmuje się, że istnieje wiele możliwych czynników o podłożu genetycznym, połączonych ze zmianami środowiskowymi (dla płodu jest to organizm matki). Proponowane patomechanizmy ich powstawania obejmują m.in. odpowiedź zapalną, wzrost stresu oksydacyjnego czy dysfunkcję śródbłonna. Wystąpienie czynników ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego u ciężarnej kobiety odgrywa istotną rolę w omawianych patologiach. Genami „kandydatami” mogącymi mieć wpływ na powstanie nadciśnienia tętniczego są geny, których produkty wpływają na regulację ciśnienia tętniczego i homeostazy wodno-sodowej, m.in. układ renina – angiotensyna – aldosteron. Składowe tego systemu są syntetyzowane w wielu tkankach, jak np. w mózgu, sercu i łożysku, a ciąża powoduje zmiany w jego funkcjonowaniu. Interpretacja informacji z zakresu genetycznego uwarunkowania nadciśnienia ciążowego czy stanu przedrzucawkowego jest niezwykle trudna, gdyż opiera się o sprzeczne wyniki badań kliniczno-kontrolnych.

Badanych jest wiele polimorfizmów różnych genów, lecz jednymi z najczęściej omawianych są polimorfizmy genu dla angiotensynogenu (M235T, T174M czy G-6A). Mniej danych jest na temat polimorfizmów genów receptorów dla angiotensyny typu 1 i 2 (A1166C genu AT1R oraz A1675G genu AT2R) oraz konwertazy angiotensyny ACE I/D.

Adres do korespondencji:

Katarzyna Kuśmierska-Urban
Klinika Położnictwa i Perinatologii UJ CM
31-501 Kraków, ul. Kopernika 23
tel./fax: +48 12 424 84 12;
e-mail: obgynsept1@wp.pl;

Otrzymano: 31.05.2012
Zaakceptowano do druku: 15.01.2013

Kuśmierska-Urban K, et al. Wybrane polimorfizmy genów układu renina-angiotensyna w patogenezie nadciśnienia w przebiegu ciąży.

Praca przedstawia różne poglądy na temat wpływu omawianych polimorfizmów wybranych genów układu renina - angiotensyna na przebieg ciąży oraz możliwość pojawienia się dodatkowych powikłań, takich jak przedwczesne odklejenie łożyska prawidłowo usadowionego w przypadku kombinacji występowania poszczególnych polimorfizmów.

Słowa kluczowe: **stan przedrzucawkowy / polimorfizmy /
/ nadciśnienie indukowane ciążą /**

Abstract

Pregnancy induced hypertension and pre-eclampsia, defined as hypertension and proteinuria after 20 weeks of pregnancy, with no history of such symptoms, are a great challenge in the field of perinatology. They are a serious threat to the mother and the child. Regardless of numerous studies on the subject, the pathogenesis of pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia is still unknown, although a crucial role of genetic factors combined with environmental factors has been confirmed.

New theory, based on genetic analysis of Renin-Angiotensin System and its impact on blood pressure in pregnant women, has been subject to much debate recently. Numerous genes have been studied but angiotensinogen remains to be the best known. Little is known about angiotensin receptor type 1 and 2.

This paper presents the knowledge about selected genes of RAS and their impact on pregnancy.

Key words: **preeclampsia / polymorphisms /
/ pregnancy induced hypertension /**

Nadciśnienie w ciąży jest określeniem obejmującym szeroką grupę schorzeń. Liczne międzynarodowe towarzystwa prowadzą prace nie tylko nad przyczynami i czynnikami ryzyka prowadzącymi do rozwoju tej patologii, lecz, co ważne, także nad najbardziej trafnym ustaleniem kryteriów klasyfikacyjnych. Najczęściej ostatnio stosowany podział obejmuje nadciśnienie pojawiające się w ciąży po raz pierwszy (nadciśnienie ciążowe) oraz istniejące przed ciążą (nadciśnienie przewlekłe). Jeżeli obok nadciśnienia pojawia się białkomocz, mówimy o stanie przedrzucawkowym, a przy ciężkim przebiegu o rzucawce (*preeclampsia, eclampsia*).

Kolejnym rozpoznaniem jest nadciśnienie przewlekłe z nałożonym stanem przedrzucawkowym (*superimposed hypertension*). Choć różnią się nieco nazwy poszczególnych grup, kryteria, w których mówi się o nadciśnieniu, pozostają względnie stałe. Podział na stan przedrzucawkowy i nadciśnienie przewlekłe ma uzasadnienie patofizjologiczne, gdyż w stanie przedrzucawkowym problem dotyczy głównie patofizjologii implantacji i wzrostu łożyska, a stan dziecka i przebieg zależy od nasilenia zmian degeneracyjnych w łożysku, podczas gdy w nadciśnieniu przewlekłym stan dziecka zależy od wydolności organizmu matki, który jest pochodną ewentualnego uszkodzenia organów końcowych przez chorobę podstawową.

Angiotensynogen i układ RAS

W prawidłowo przebiegającej ciąży obserwujemy zmiany adaptacyjne w układzie krążenia, obejmujące obniżenie obwodowego oporu naczyniowego z następowym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi oraz powiększenie objętości krwi krążącej.

Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych jest wzrost stężenia i aktywności poszczególnych składowych układu renina-angiotensyna (RAS – *Renin-Angiotensin System*).

Ludzki gen AGT (*angiotensynogen*) należy do nadrodziny genów serpin, znajduje się na chromosomie 1 i zawiera 5 eksonów oraz 4 introny [1]. Znalaziono dwie ważne regulatorowe domeny. Pierwsza to promotor, druga to sekwencja wzmacniająca (*enhancer*) przy końcu 3', którego rola nie jest do końca poznana, choć wiadomo, że powoduje 40-krotną indukcję syntezy białkowego produktu genu w hepatocytach [2, 3]. Produktem tym jest angiotensynogen, glikoproteina zbudowana początkowo z 485 aminokwasów zawierająca sygnałowy peptyd, który zostaje usuwany kotranslacyjnie i pozostaje 452-aminokwasowy substrat dla reniny. Renina – enzym proteolityczny przekształca śródnaczyniowo alfa2-globulinę-angiotensynogen w angiotensynę I, która następnie ulega przemianie w płucach przez konwertazę angiotensyny (kininazę II) do oktapeptydu – angiotensyny II (*AngII – Angiotensin II*).

Układ renina-angiotensyna odpowiada, pośród wielu funkcji, za regulację ciśnienia krwi. AngII łączy się z receptorami typu 1 (AT1R podtyp A i B – *Angiotensin type 1 Receptor subtype A, B*) zlokalizowanymi m.in. w naczyniach obwodowych, sercu, nerkach, nadnerczach czy w centralnym systemie nerwowym oraz typu 2 (AT2R – *Angiotensin type 2 Receptor*) zlokalizowanymi głównie w sercu, nerkach, CSN oraz macicy i jajnikach. Aktywacja poszczególnych receptorów wywołuje różne efekty, m.in.: AT1R – naskurczowe, AT2R – antymitogenne. Niektóre wyniki badań dowodzą wpływu nerkopochodnej angiotensyny na nadciśnienie tętnicze bez zmian ilości krążącego AngII [4].

Zmiany w ciąży powikłanej

W ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym zaobserwowano zwiększony opór naczyń krwionośnych oraz brak hiperwolemii. Różnice obejmują także funkcjonowanie układu RAS, wzrost stężenia wielkocząsteczkowych form angiotensynogenu oraz spadek stężenia reniny, angiotensyny II i aldosteronu [5]. W stanie przedrzucawkowym, w porównaniu do ciąży fizjologicznej, obserwuje się nawet 3-krotnie obniżoną aktywność osoczną reniny [6]. Dodatkowo wykazano zwiększoną odpowiedź na AngII w ciąży powikłanej nadciśnieniem ciążowym [7]. Pionierski wkład w poznawanie zaburzeń układu RAS w ciąży miało badanie z 1973 r., gdzie podawano kobietom ciężarnym AngII we wlewie dożylnym, obserwując wzrost ciśnienia rozkurczowego [8]. Wykazano, że ciężarne, u których rozwinie się stan przedrzucawkowy, wykazują nadreaktywność na AngII, ponieważ znacznie niższe dawki AngII wywołały efekt hipertensyjny. Hemodynamicznym uzasadnieniem może być wysoki opór naczyń obwodowych w porównaniu do ciężarnych bez zagrażającej rzucawki [9].

Powyższe obserwacje już wiele lat temu dały podstawę do poszukiwania przyczyn stanu przedrzucawkowego w zaburzeniach układu RAS. Nowe metody badawcze i poznanie genomu ludzkiego pozwoliły poszerzyć poszukiwania przyczyn o podłoże genetyczne. Jednym z pierwszych genów podejrzewanych o udział w rozwoju schorzeń z grupy nadciśnienia tętniczego u ludzi dorosłych był gen angiotensynogenu.

Polimorfizmy angiotensynogenu

Nadciśnienie oraz stan przedrzucawkowy stanowią złożone i wieloczynnikowe schorzenia uwarunkowane genetycznie i środowiskowo. Proponowane patomechanizmy schorzeń obejmują odpowiedź zapalną, wzrost stresu oksydacyjnego czy dysfunkcję śródbłonna [10]. Ze wszystkimi wymienionymi stanami związany jest angiotensynogen oraz pośrednio kodujący go gen, w którym zbadano szereg polimorfizmów [2]. Wykazano pozytywną korelację pomiędzy ilością krążącego angiotensynogenu a wartościami ciśnienia tętniczego; obniżenie ciśnienia tętniczego po podaży przeciwciał anti-AGT czy wzrost ciśnienia tętniczego po dożylnym podaniu AGT [11-13]. Badania Jeunemaitre wykazywały istnienie zależności pomiędzy specyficznymi allelami AGT wśród chorującego rodzeństwa a grupą kontrolną. W grupie pacjentów z ciężkim nadciśnieniem w porównaniu do grupy kontrolnej wykazano różnice w występowaniu dwóch polimorfizmów: T174M oraz M235T (AGT/T704C) [14].

Polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP – *Single Nucleotide Polymorphism*) AGT M235T prowadzący do zamiany metioniny na treoninę w łańcuchu aminokwasów w pozycji 235 jest jednym z najlepiej zbadanych polimorfizmów podejrzewanych o udział w patogenezie zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i stanu przedrzucawkowego.

Przeprowadzono badania, w których rozważano związki genotypów: MM (homozygoty pod względem alleli angiotensynogenu dla metioniny w pozycji 235), TT (homozygoty dla treoniny w pozycji 235) i MT (heterozygoty) u pacjentek z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania płodu (IUGR – *Intrauterine Growth Restriction*), i wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania płodu w przebiegu stanu przedrzucawkowego [15-16]. Częstość występowania wariantu T jest zdecydowanie przeważająca w ciążach powikłanych IUGR i IUGR z preeklampsją,

zarówno u matek, jak i ich dzieci w porównaniu z grupą kontrolną. Kolejno, w badaniu duńskim, wykazano większą częstość powikłań, takich jak nadciśnienie w ciąży oraz stan przedrzucawkowy u kobiet homozygot TT. U heterozygot MT zauważono podobną tendencję bez różnic statystycznie istotnych [17]. Dodatkowo u homozygot 235T stwierdzono zwiększone stężenie AGT we krwi w porównaniu do homozygot 235M [18-19]. Stwierdzono jednakże, iż jedynie na podstawie określenia polimorfizmu M235T u pacjentki nie można określać ryzyka pojawienia się nadciśnienia ciążowego ani stanu przedrzucawkowego [20], ponieważ wyniki badań są sprzeczne. I tak, badanie Kim i wsp. nie wykazało wpływu polimorfizmu AGT M235T na wystąpienie stanu przedrzucawkowego u kobiet populacji koreańskiej, podobnie w badaniu Nałogowskiej-Głośnickiej czy w badaniu Jenkins i wsp. w populacji kaukaskiej, w przeciwieństwie do badań Ward i Morgan, w których badana zależność została stwierdzona [21-25].

Nie wiadomo także jaki jest przyczynowy związek omawianych polimorfizmów z wymienionymi patologiami. Zamiana tyminy przez cytozynę w pozycji 704 w eksonie 2 prowadzi do podstawienia w pozycji 235 łańcucha aminokwasów treoniny w zamian za metioninę, nie tłumaczy jednak większego stężenia AGT w wariantcie T, gdyż aminokwas w lokalizacji 235 znajduje się daleko od miejsca enzymatycznego cięcia przez reninę [26].

Interesujący polimorfizm genu AGT zaobserwowano w pozycji 6 nukleotydów adeniny (A) i guaniny (G), gdzie adenina obecna jest w dziedzicznym genie i stwierdzona także u wszystkich zwierząt naczelnych, a guanina pojawia się jako nowa zmiana w sekwencji DNA, podobnie jak wariant 235M. Badacze Morgan oraz Inoue jako pierwsi wykazali wzrost aktywności transkrypcyjnej wariantu -6A w porównaniu do -6G w obrębie promotora genu AGT w hepatocytach oraz wyższą ekspresję mRNA AGT u homozygot AA, dając z kolei wyższe stężenia AGT we krwi. Dodatkowo, co wydaje się być bardzo istotne, analiza sekwencji genu wykazała w 97-99% łączność występowania wariantów 235T i -6A, dlatego też wszelkie spekulacje na temat roli polimorfizmu 235T oraz AGT rozszerzają się na wariant A(-6) [18, 25].

Receptory AT-1 i AT-2

Ludzki gen dla receptora AT1 (długość >55 par zasad, składa się z 5 eksonów i 4 intronów) wykazuje wysoką zmienność genetyczną. W szczególności jeden SNP jest bardzo dobrze poznany: A1166C przy końcu 3'.

W jednym z badań dotyczących polimorfizmu A1166C genu receptora typu 1 dla angiotensyny II stwierdzono brak zależności genotypów AC i CC z występowaniem stanu przedrzucawkowego [27]. Inne wyniki prezentuje natomiast Seremak-Mroziakiewicz, wykazując, że w badanej grupie ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym częściej występowały homozygoty CC niż w grupie kontrolnej [28]. Sugeruje także, iż mutacja A1166C może być czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia indukowanego ciążą [29]. W kolejnej pracy wyliczono, iż występowanie genotypu AT1R-CC zwiększa 2,74 razy ryzyko wystąpienia nadciśnienia ciążowego [30].

W pracy poświęconej badaniu zależności pomiędzy polimorfizmami: A1166C genu AT1R oraz A1675G genu AT2R i częstości występowania stanu przedrzucawkowego/rzucawki w różnych populacjach kobiet wykazano, że częstość występo-

wania podwójnego allelu G w genie AT2R jest znacząco większa w stanie przedrzucawkowym, lecz jedynie w populacji afrokaraibskich kobiet [31].

Podobnego wyniku nie udało się uzyskać dla populacji kobiet rasy kaukaskiej ani azjatyckiej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy molekularnymi wariantami genu dla AT1R dla żadnej z badanych grup. Rozpatrując wyniki wszystkich kobiet z trzech badanych ras jako jednej grupy kobiet ze stanem przedrzucawkowym, w porównaniu z grupą kontrolną, zaobserwowano częstsze występowanie genotypu AT2R-GG łącznie z AT1R-AC. Natomiast w grupie kobiet afrokaraibskich częściej występowała kombinacja AT2R-AG oraz AT1R-AC [31].

Kombinacje polimorfizmów

Interesujące jest badanie Benedetto, dotyczące synergistycznego efektu polimorfizmów w układzie renina-angiotensyna oraz śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS–*Endothelial Nitric Oxide Synthase*) [32].

Udział w badaniu wzięło 359 ciężarnych: 103 z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, 50 z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym, 86 z nadciśnieniem indukowanym ciążą oraz 120 ze stanem przedrzucawkowym. Przeprowadzono analizę DNA genów dla konwertazy angiotensyny (I/D), AT1R (A1166C), angiotensynogenu (M235T) oraz eNOS (4b/c) w celu oszacowania częstości poszczególnych polimorfizmów. Nie wykazano różnic pomiędzy badanymi grupami dla pojedynczych polimorfizmów. Natomiast istotne statystycznie zależności zaobserwowano dla kombinacji, szczególnie DD w genotypie ACE I/D łącznie z homozygotami pozostałych genotypów w grupie ze stanem przedrzucawkowym w porównaniu z grupą kontrolną. Wnioskuje o możliwym czynnikiem ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego, jakim jest synergizm pomiędzy omawianymi polimorfizmami układu RAS i eNOS. Podobne zależności pomiędzy genami zauważył Bouba w grupie ze stanem przedrzucawkowym: częstsze współwystępowanie homozygot 235T AGT oraz DD ACE I/D lub 1166C niż w grupie kontrolnej [33]. W populacji polskiej, choć grupą badaną nie były kobiety ciężarne, wykazano łączne działanie polimorfizmów D/I ACE i A1166C genu AT1R z niekorzystną obecnością allelu I genu ACE i C genu AT1R na ciśnienie tętnicze i sztywność tętnic [34].

Poszukiwane są kombinacje różnych genów, jako odpowiedzialne za dodatkowe powikłania w ciąży ze stanem przedrzucawkowym, takie jak np. przedwczesne oddzielenie łożyska. Badano polimorfizmy wpływające na ciśnienie tętnicze krwi, homeostazę płynową w organizmie oraz unaczynienie łożyska, m.in. wspomniany polimorfizm M235T AGT czy G298A genu eNOS [35].

W przytaczanym badaniu nie wykazano wpływu polimorfizmów genu AGT ani na częstość występowania w ciąży stanu przedrzucawkowego, ani na częstość przedwczesnego oddzielenia łożyska, podczas gdy taką zależność odkryto dla genotypu GT i TT genu syntazy tlenu azotu. Heterozygoty GT statystycznie częściej identyfikowano w grupie ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym z przedwczesnym oddzieleniem łożyska.

Wartości ciśnienia skurczowego w grupie pacjentek ze stanem przedrzucawkowym wynosiły średnio 110mmHg (80-150mmHg), podczas gdy w grupie pacjentek z przedwczesnym oddzieleniem łożyska wynosiły średnio 100mmHg

(90-130mmHg), w porównaniu do grupy kontrolnej 80mmHg (60-85mmHg). Wyniki te pozwalają wskazywać polimorfizm G298A genu eNOS jako potencjalny marker ryzyka przedwczesnego oddzielenia się łożyska u kobiet ze stanem przedrzucawkowym [35].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że jakkolwiek na całym świecie prowadzone są rozległe badania o uwarunkowaniach genetycznych stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia indukowanego ciążą, to, pomimo uzyskania wielu informacji, jesteśmy daleko od pełnego poznania etiopatogenezy tych powikłań ciążowych. Jednak prowadzenie dalszych badań, szczególnie w powiązanym układzie genetyczno-epigenetycznym, powinno przybliżyć zrozumienie przyczyn występowania omawianych schorzeń i prawdopodobnie pozwoli stworzyć w przyszłości spójną koncepcję etiopatogenetyczną, co będzie miało wpływ na opracowanie nowych, skuteczniejszych metod profilaktycznych, wczesnego wykrywania oraz lepszej kontroli i leczenia.

Piśmiennictwo

1. Kageyama R, Ohkubo H, Nakanishi S. Primary structure of human preangiotensinogen deduced from the cloned cDNA sequence. *Biochemistry*. 1984, 23, 3603-3609.
2. Nibu Y, Takahashi S, Tanimoto K, [et al.]. Identification of cell type-dependent enhancer core element located in the 3'-downstream region of the human angiotensinogen gene. *J Biol Chem*. 1994, 269, 28598-28605.
3. Yang G, Sigmund C. Regulatory elements required for human angiotensinogen expression in HepG2 cells are dispensable in transgenic mice. *Hypertension*. 1998, 31, 734-740.
4. Davisson R, Ding Y, Stec D, [et al.]. Novel mechanism of hypertension revealed by cell-specific targeting of human angiotensinogen in transgenic mice. *Physiol Genomics*. 1999, 1, 3-9.
5. Symonds E, Broughton Pipkin F, Craven D. Changes in the renin-angiotensin system in primigravidae with hypertensive disease of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1975, 82, 643-650.
6. Herse F, Dechend R, Harsem N, [et al.]. Dysregulation of the circulating and tissue-based renin-angiotensin system in preeclampsia. *Hypertension*. 2007, 49, 604-611.
7. Baker P, Broughton Pipkin F, Symonds E. Comparative study of platelet angiotensin II binding and the angiotensin II sensitivity test as predictors of pregnancy-induced hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 1992, 83, 89-95.
8. Gant N, Daley G, Chand S, [et al.]. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest*. 1973, 52, 2682-2689.
9. Tihonen K, Kööbi T, Uotila J. Arterial stiffness in preeclamptic and chronic hypertensive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006, 128, 180-186.
10. Wang A, Rana S, Karumanchi S. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. *Physiology*. 2009, 24, 147-158.
11. Walker W, Whelton P, Saito H, [et al.]. Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects. *Hypertension*. 1979, 1, 287-291.
12. Gardes J, Bouhnik J, Clauser E, [et al.]. Role of angiotensinogen in blood pressure homeostasis. *Hypertension*. 1982, 4, 185-189.
13. Menard J, el Amrani AI, Savoie F, Bouhnik J. Angiotensinogen: an attractive and underrated participant in hypertension and inflammation. *Hypertension*. 1991, 18, 705-707.
14. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev Y, [et al.]. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*. 1992, 71, 169-180.
15. Zhang X, Varner M, Dizon-Townson D, [et al.]. A Molecular Variant of Angiotensinogen Is Associated With Idiopathic Intrauterine Growth Restriction. *Am College Obstetric Gynecol*. 2003, 101, 237-242.
16. Procopciuc L, Jelebeanu G, Surcel I, Puscas M. Angiotensinogen gene M235T variant and pre-eclampsia in Romanian pregnant women. *J Cell Mol Med*. 2002, 6, 383-388.
17. Zafarmand M, Franx A, Sabour S, [et al.]. The M235T variant of the angiotensinogen gene is related to development of self-reported hypertension during pregnancy: the Prospect-EPIC cohort study. *Hypertens Res*. 2008, 31, 1299-1305.

Kuśmierska-Urban K, et al. Wybrane polimorfizmy genów układu renina-angiotensyna w patogenezie nadciśnienia w przebiegu ciąży.

KOMUNIKAT

18. Inoue I, Nakajima T, Williams C, [et al.]. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J Clin Invest.* 1997, 99, 1786-1797.
19. Sethi A, Nordestgaard B, Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003, 23, 1269-1275.
20. Suzuki Y, Tanemura M, Suzuki Y, [et al.]. Is angiotensinogen gene polymorphism associated with hypertension in pregnancy? *Hypertens Pregnancy.* 1999, 18, 261-271.
21. Kim Y, Park M, Park H, [et al.]. Associations of polymorphisms of the angiotensinogen M235 polymorphism and angiotensin-converting-enzyme intron 16 insertion/deletion polymorphism with preeclampsia in Korean women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004, 116, 48-53.
22. Jenkins L, Powers R, Cooper M, [et al.]. Preeclampsia Risk and Angiotensinogen Polymorphisms M235T and -217 in African American and Caucasian women. *Reprod Sci.* 2008, 15, 696-701.
23. Nalagowska-Głońska K, Łacka B, Zychma M, [et al.]. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism is associated with the increased risk of pregnancy-induced hypertension. *Med Sci Monit.* 2000, 6, 523-529.
24. Ward K, Hata A, Sevnemditre X. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet.* 1993, 4, 59-61.
25. Morgan T, Craven C, Nelson L, [et al.]. Angiotensinogen T235 expression is elevated in decidual spiral arteries. *J Clin Invest.* 1997, 100, 1406-1415.
26. Kumar A, Li Y, Patil S, [et al.]. A haplotype of the angiotensinogen gene is associated with hypertension in african americans. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005, 32, 495-502.
27. Li H, Ma Y, Fu Q, Wang L. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (ACE I/D) and angiotensin II type 1 receptor (AT1R) gene polymorphism and its association with preeclampsia in Chinese women. *Hypertens Pregnancy.* 2007, 26, 293-301.
28. Seremak-Mrozikiewicz A, Dubiel M, Drews K, [et al.]. 1166C mutation of angiotensin II type 1 receptor gene is correlated with umbilical blood flow velocimetry in women with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005, 17, 117-121.
29. Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Chmara E, [et al.]. Gestational hypertension (GH) and a1166c polymorphism of angiotensin II type 1 receptor. *Ginekol Pol.* 2000, 71, 783-788.
30. Nalagowska-Głońska K, Łacka B, Zychma M, [et al.]. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism is associated with the increased risk of pregnancy-induced hypertension. *Med Sci Monit.* 2000, 6, 523-529.
31. Akbar S, Khawaja N, Brown P, [et al.]. Angiotensin II type 1 and 2 receptors gene polymorphisms in pre-eclampsia and normal pregnancy in three different populations. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009, 88, 606-611.
32. Benedetto C, Marozio L, Ciccone G, [et al.]. Synergistic effect of renin-angiotensin system and nitric oxide synthase genes polymorphisms in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007, 86, 678-682.
33. Boubia I, Makrydimas G, Kalaitzidis R, [et al.]. Interaction between the polymorphisms of the renin-angiotensin system in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003, 110, 8-11.
34. Cwynar M, Wojciechowska W, Stolarz K, [et al.]. Wpływ interakcji polimorfizmów G-6A genu AGT, D/I genu ACE oraz A1166C genu AGTR1 na ciśnienie tętnicze oraz na parametry uszywnienia tętnic. *Nadciśnienie tętnicze.* 2007, 11, 95-105.
35. Hillermann R, Carelse K, Gebhardt G. The Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with an increased risk for abruptio placentae in pre-eclampsia. *J Hum Genet.* 2005, 50, 415-419.

SEKCJA ENDOMETRIOZY PTG SEKCJA GINEKOLOGII OPERACYJNEJ PTG

oraz

**Klinika Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej,
Klinika Ginekologii Operacyjnej ICZMP w Łodzi
organizują**

SYMPOZJUM NAUKOWO-SZKOLENIOWE „CO NOWEGO W ENDOMETRIOZIE I GINEKOLOGII OPERACYJNEJ ?”

która odbędzie się w dniach: **21-22.06.2013**
w **Hotelu Andel's w Łodzi**



**CO NOWEGO
W ENDOMETRIOZIE
I GINEKOLOGII OPERACYJNEJ?**

**PODCZAS SYMPOZJUM ODBĘDĄ SIĘ
WARSZTATY OPERACYJNE z udziałem wybitnych
operatorów w zagranicy i z Polski.**

**Serdecznie zapraszamy,
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Malinowski,
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szyłło**

Szczegółowe informacje i rejestracja Sympozjum
na stronie internetowej:
www.ginekologia-conowego.pl



**Kontakt:
Piotr Wolankiewicz
tel.: 604 938 675 / e-mail: piotr.wolankiewicz@phin.pl**